

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **2003-261787**
 (43)Date of publication of application : **19.09.2003**

(51)Int.Cl.

C09B 47/00
 A61K 31/555
 A61K 41/00
 A61N 5/06
 A61P 35/00
 C07D487/22
 C09K 3/00

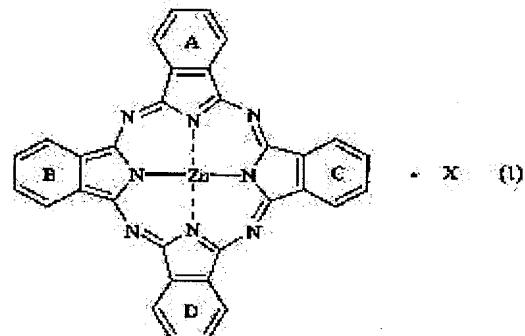
(21)Application number : **2002-063676**(71)Applicant : **UNIV NIHON**(22)Date of filing : **08.03.2002**(72)Inventor : **SAKAMOTO KEIICHI
 KATO HIROSHI
 OKUMURA EIKO**

(54) SENSITIZING DYE FOR CANCER PHOTODYNAMIC THERAPY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a compound represented by general formula (1) and having the maximum absorption at 660–710 nm, an extremely long triplet life and actions of generating active oxygen with high efficiency and good permeability into cells because of amphipathic properties thereof and thereby useful as a photosensitizer for photodynamic therapy or diagnosis.

SOLUTION: The compound of a quaternary ammonium salt of zinc alkylbenzopyridoporphyrazines is represented by general formula (1) (wherein, 1–3 of ring A, ring B, ring C and ring D denote each an N-alkylpyridine ring; the remainders denote each a dialkylbenzene ring; and X denotes an anion). The photodynamic therapy or diagnostic agent comprises the compound.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] **20.12.2004**

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-261787

(P2003-261787A)

(43)公開日 平成15年9月19日 (2003.9.19)

(51)Int.Cl.⁷
C 09 B 47/00
A 61 K 31/555
41/00
A 61 N 5/06
A 61 P 35/00

識別記号

F I
C 09 B 47/00
A 61 K 31/555
41/00
A 61 N 5/06
A 61 P 35/00

テーマコード^{*}(参考)
4 C 0 5 0
4 C 0 8 2
4 C 0 8 4
Z 4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数5 O.L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002-63676(P2002-63676)

(22)出願日 平成14年3月8日 (2002.3.8)

(71)出願人 899000057
学校法人日本大学
東京都千代田区九段南四丁目8番24号

(72)発明者 坂本 恵一
東京都千代田区九段南四丁目8番24号 学
校法人日本大学内

(72)発明者 加藤 拓
東京都千代田区九段南四丁目8番24号 学
校法人日本大学内

(74)代理人 110000084
特許業務法人アルガ特許事務所

最終頁に続く

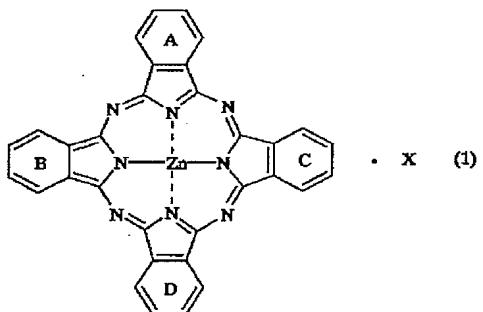
(54)【発明の名称】 癌光線力学療法用増感色素

(57)【要約】

【解決手段】 次の一般式(1)

【化1】

率で活性酸素を発生させる作用を有し、さらに両親媒性
であることから、細胞内への浸透性が良好であり、光線
力学治療又は診断用の光増感剤として有用である。



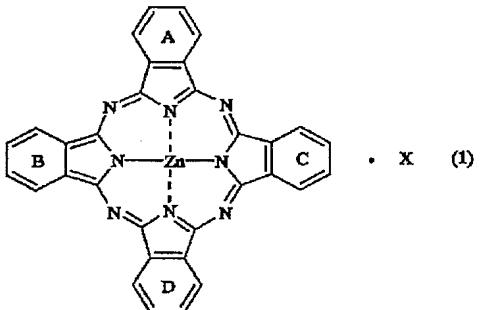
(式中、環A、環B、環C及び環Dのうち1～3個はN-アルキルビリジン環を示し、残余はジアルキルベンゼン環を示し、Xはアニオンを示す)で表される亜鉛アルキルベンゾビリドポルフィラジン類第四級アンモニウム塩；及びこれを含有する光線力学治療又は診断剤。

【効果】 本発明化合物(1)は、660～710 nmに極大吸収を有し、かつ3重項寿命が極めて長く、高い効

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



(式中、環A、環B、環C及び環Dのうち1～3個はN-アルキルピリジン環を示し、残余はジアルキルベンゼン環を示し、Xはアニオンを示す。)で表される亜鉛アルキルベンゾピリドポルフィラジン類第四級アンモニウム塩。

【請求項2】 N-アルキルピリジン環が、N-C₁-C₆アルキルピリジン環であり、ジアルキルベンゼン環がジ(C₁-C₂アルキル)ベンゼン環である請求項1記載の亜鉛アルキルベンゾピリドポルフィラジン類第四級アンモニウム塩。

【請求項3】 請求項1又は2記載の亜鉛アルキルベンゾピリドポルフィラジン類第四級アンモニウム塩を含有する光線力学治療用又は光線力学診断用光増感剤。

【請求項4】 請求項1又は2記載の亜鉛アルキルベンゾピリドポルフィラジン類第四級アンモニウム塩を含有する光線力学治療剤。

【請求項5】 請求項1又は2記載の亜鉛アルキルベンゾピリドポルフィラジン類第四級アンモニウム塩を含有する光線力学診断剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は光線力学治療(Photo dynamic Therapy:PDT)及び光線力学診断(Photodynamic diagnosis:PDD)用の光増感剤として有用な亜鉛アルキルベンゾピリドポルフィラジン類第四級アンモニウム塩及びこれを用いた光線力学治療剤及び診断剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、癌などの治療及び診断の手段として光線力学治療及び光線力学診断が利用されている。この光線力学治療は、光増感剤となる薬物を投与又は患部に塗布することにより、該薬物自身又は該薬物の代謝産物が患部に選択的に蓄積させ、蓄積された部分に特定波長の光を照射することにより光化学反応を起こさせ、活性酸素やラジカルを生成させ、患部の細胞を壊死させて癌の疾患等を治療しようとするものである。

【0003】このような治療や診断に用いられる光増感剤としては、プロトボルフィリン、ヘマトボルフィリン

10 20 30 40 50

等のボルフィリン類が知られている(特許第2731032号)。これらのボルフィリン類は、635nm付近の波長の光の照射により1重項基底状態から励起3重項状態となり、活性酸素を生成することにより癌細胞を壊死させる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらのボルフィリン類は400nm付近に極大吸収域を有し、赤色波長域の吸収が弱く、組織浸透性が低い等の点で未だ十分満足できるものではなく、さらに優れた光増感剤として有用な化合物が望まれている。

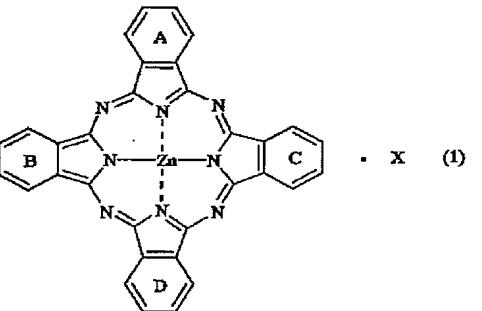
【0005】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者は亜鉛ジアルキルベンゾピリドポルフィラジン類を合成してその光増感作用について検討してきたところ、亜鉛ジアルキルベンゾピリドポルフィラジン類のピリジン環上の窒素原子を四級化した化合物が、親油性及び親水性を有し、かつ600～850nmの赤外部に極大吸収域を有するとともに、組織浸透性に優れ、かつ3重項寿命が長く高率で活性酸素を発生させることから光線力学治療又は診断用光増感剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は、次の一般式(1)

【0007】

【化2】



30

40

【0008】(式中、環A、環B、環C及び環Dのうち1～3個はN-アルキルピリジン環を示し、残余はジアルキルベンゼン環を示し、Xはアニオンを示す。)で表される亜鉛アルキルベンゾピリドポルフィラジン類第四級アンモニウム塩を提供するものである。

【0009】また、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物を含有する光線力学治療用光増感剤、光線力学診断用光増感剤、光線力学治療剤及び光線力学診断剤を提供するものである。

【0010】

50

【発明の実施の形態】一般式(1)中、環A、環B、環C及び環Dのうち1～3個はN-アルキルピリジン環である。N-アルキルピリジン環は2又は3個、特に2個であるのが好ましい。ここでN-アルキルピリジン環としては、N-C₁-C₆アルキルピリジン環が好ましく、

より具体的にはN-メチルピリジン、N-エチルピリジン、N-n-プロビルピリジン、N-n-イソプロビルピリジン、n-イソブチルピリジン等が挙げられる。

【0011】また、環A～Dの残余、すなわち1～3個は、ジアルキルベンゼン環である。ジアルキルベンゼン環は、1又は2個、特に1個であるのが好ましい。ここで、ジアルキルベンゼン環としては、ジ(C_1-C_{20} アルキル)ベンゼン環が好ましく、ジ(C_4-C_{20} アルキル)ベンゼン環がより好ましく、ジ(C_6-C_{16} アルキル)ベンゼン環がさらに好ましい。より具体的なジアルキルベンゼンとしては、ジメチルベンゼン、ジエチルベンゼン、ジヘキシルベンゼン、ジオクチルベンゼン、ジデシルベンゼン、ジドデシルベンゼン、ジテトラデシルベンゼン、ジヘキサデシルベンゼン等が挙げられる。など

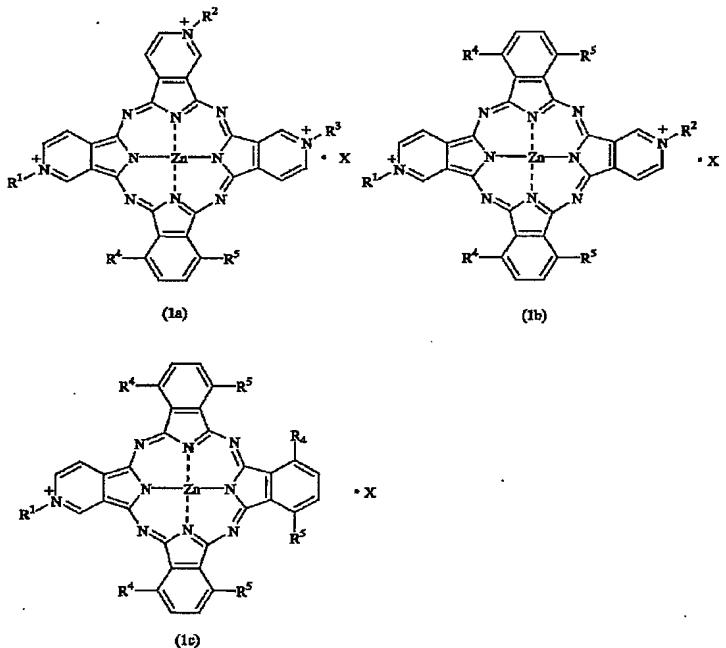
* お、このベンゼン環上のアルキル基は、直鎖だけでなく、分岐鎖でもよい。またこれら2つのアルキル基は、ベンゼン環上のパラ位に置換しているのが好ましい。

【0012】一般式(1)中のXはアニオンであり、ハロゲンイオン、硫酸イオン、スルホン酸イオン等が挙げられる。これらのアニオンは、N-アルキルビリジン環が形成している第四級アンモニウム基の対イオンであり、当該アニオンの合計価数は、N-アルキルビリジン環の数と同一である。

10 [0013] 本発明化合物(1)としては、例えば次の構造を有する化合物が挙げられる。

[0014]

〔化3〕



【0015】(式中、R¹～R⁸はそれぞれアルキル基を示し、Xはアニオンを示す。)

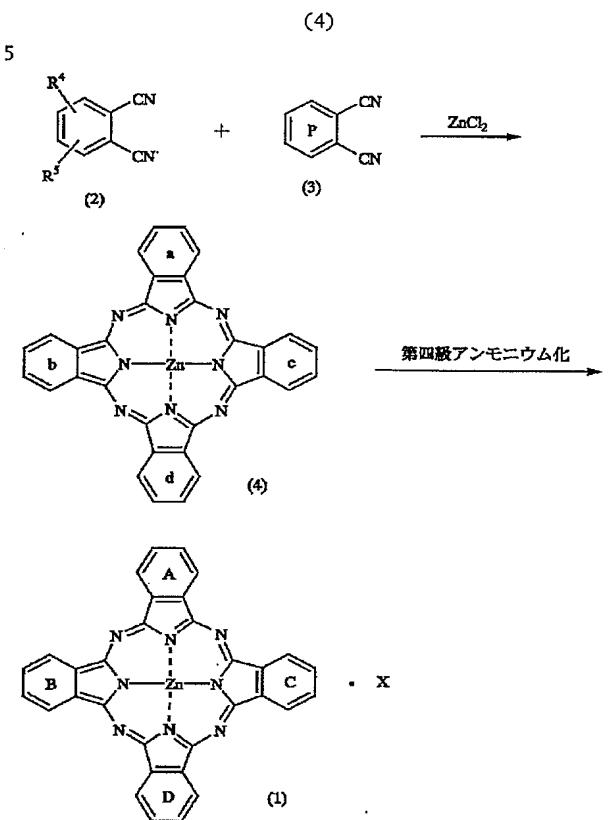
本発明には、これら（1a）、（1b）、（1c）の構造において、ビリジン環上の窒素原子の位置の異なる位置異性体、またビリジン環の位置の異なる位置異性体も

含まれる。

【0016】本発明化合物(1)は、例えば次の反応式に従って製造することができる。

[0017]

[化4]



【0018】(式中、R¹及びR⁵はそれぞれアルキル基を示し、環Pはピリジン環を示し、環a～環dのうち1～3個はピリジン環を示し、残余はジアルキルベンゼン環を示し、環A～環D及びXは前記と同じ。)

【0019】すなわち、ジアルキルフタロニトリル(2)、ジアミノビリジン(3)及び塩化亜鉛とを触媒の存在下に反応させて化合物(4)を得、次いでこれを第四級アンモニウム化することにより本発明化合物(1)が得られる。

【0020】原料化合物(2)と化合物(3)とのモル比は、1:3、1:1又は3:1の所定のモル比にするのが好ましい。触媒としては1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)等が好ましい。この反応は、ペンタノール等の溶媒中、100~160°Cに3~8時間加熱することにより行うのが好ましい。

【0021】化合物(4)の第四級アンモニウム化は、ジアルキル硫酸、アルキルハライド等を用いて行うことができる。反応は、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、100～160°Cに1～6時間加熱することにより行うのが好ましい。

【0022】反応混合物からの目的物の単離、精製は、洗浄、再結晶、各種クロマトグラフィー等によるのが好ましい。なお、前記位置異性体の分離は各種クロマトグラフィーにより行うのが好ましい。

【0023】かくして得られた本発明化合物（1）は、いずれも660～710 nmに極大吸収を有し、かつ3重

項寿命が極めて長く、高い効率で活性酸素を発生させることが判明した。また、本発明化合物(1)は、両親媒性であることから、細胞内への浸透性が良好である。従って、本発明化合物(1)は、光線力学治療又は診断用の光増感剤として有用である。

【0024】本発明化合物(1)を光増感剤、すなわち光線力学治療剤又は光線力学診断剤として使用するには、本発明化合物(1)を薬学上許容できる担体とともに医薬組成物又は診断薬組成物とするのが好ましい。薬学上許容できる担体としては、例えば水、生理食塩液、乳化剤、溶解剤、油剤等の静脈投与用媒体、局所投与用媒体が挙げられる。これらの組成物中に本発明化合物(1)は、例えば0.001~50重量%含有させればよい。

【0025】本発明化合物(1)を用いて光線力学治療を行うには、通常の方法、例えば本発明化合物(1)を含有する光線力学治療剤を投与し、次いで600～800nmの光を患部に照射することにより行われる。

〔0026〕

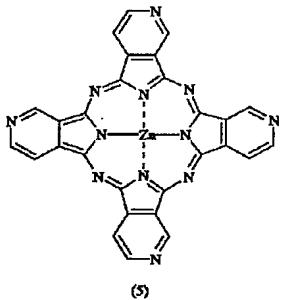
【実施例】次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

10027

A. 方法
(1) 下記実施例において、フーリエ変換赤外 (IR) スペクトルは島津製作所FT-IR 8100A分光計で測定した。紫外-可視 (UV-VIS) スペクトルは島津製作所UV-2400PC分光計で測定した。各サ

ンブルは $5.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ に調製した。蛍光スペクトルはN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)中で、日立製作所F-4500蛍光分光計を用いて測定した。プロトン核磁気共鳴($^1\text{H-NMR}$)スペクトルはテトラメチルシラン(TMS)を内部標準とし、ベンゼン- d_6 中、400MHzでブルカーアバンス(BrukerAvance)400Sを用いて測定した。元素分析はバーキン・エルマーの2400CHN装置で行なった。

【0028】(2)ジアルキルベンゾピリドポルフィラジン第四級アンモニウム塩の合成
分子内のピリジン環数が異なる3種類のアルキルベンゾピリドポルフィラジンを合成した。即ち、亜鉛1,4-ジデシルベンゾートリス(3,4-ビリド)ポルフィラジン(4A)、亜鉛ビス(1,4-ジデシルベンゾ)-ビス(3,4-ビリド)ポルフィラジン(4B)及び亜鉛トリス(1,4-ジデシルベンゾ)-3,4-ビリドポルフィラジン(4C)を、3,6-ジデシルフタロニトリルと3,4-ジシアノピリジンとの混合物から合成*

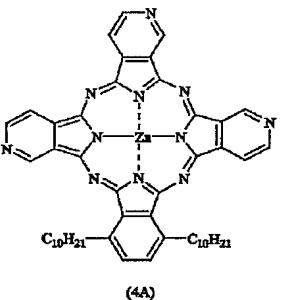


(5)

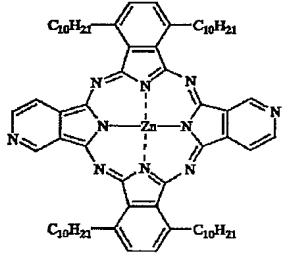
*した(原料比はそれぞれ、3(0.18g, 0.30mmol):1(0.02g, 0.15mmol)、1(0.12g, 0.29mmol):1(0.04g, 0.29mmol)及び1(0.06g, 0.15mmol):3(0.06g, 0.45mmol))。各原料混合物をペンタノール(7mL)に溶解し、塩化亜鉛(0.05g)を添加した。その混合物を、触媒としての1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの存在下で4時間加熱した。冷却後、反応液をトルエン(50mL)に溶解し、溶液を濾過した。濾液から溶媒を留去した。生成物をクロマトグラフィーで精製した(溶離液:トルエン)。また、亜鉛テトラ-3,4-ビリドポルフィラジン(5)及び亜鉛オクタデシルフタロシアニン(6)は、それぞれ3,4-ジシアノピリジン及び3,6-ジデシルフタロニトリルから合成した。

【0029】

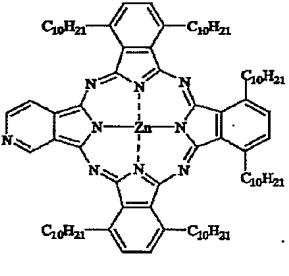
【化5】



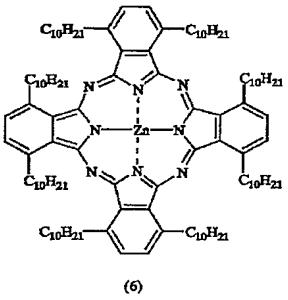
(4A)



(4B)



(4C)



(6)

【0030】次いで、これらの化合物にジメチル硫酸を反応させて、下記化合物を得た。すなわち、0.17g(0.15mmol)の各化合物を5mLの乾燥ジメチ

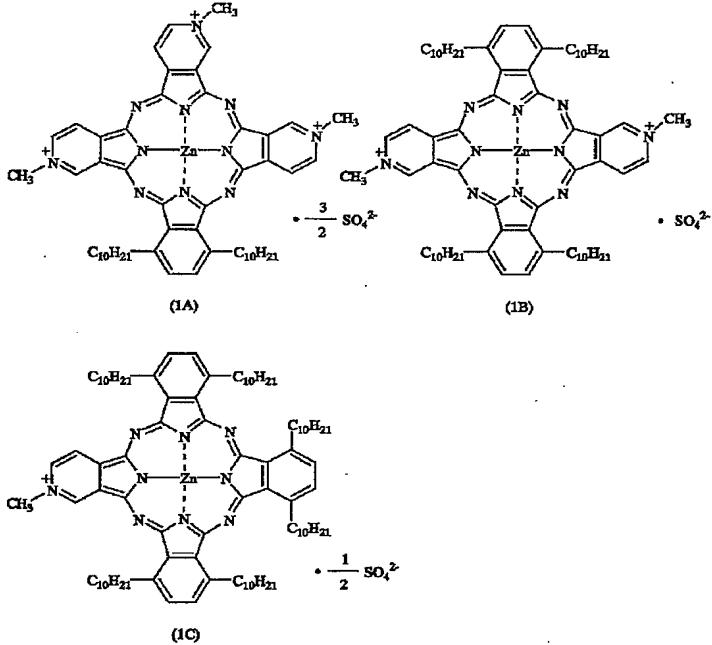
ルホルムアミド中、0.2g(1.5mmol)のジメチル硫酸と140°Cで2時間反応させることにより行った。反応後、反応液にアセトン20mLを加え、室温ま

で冷却し、濾過後、暗青色液体は溶媒を留去した。黒色の粗生成物は THF-トルエン、8:2 を展開溶媒として、クロマトグラフィーを用いて精製した。展開後、単一の青緑色成分をピリジンを用いて抽出後、溶媒を留去*

* した。

[0031]

【化6】



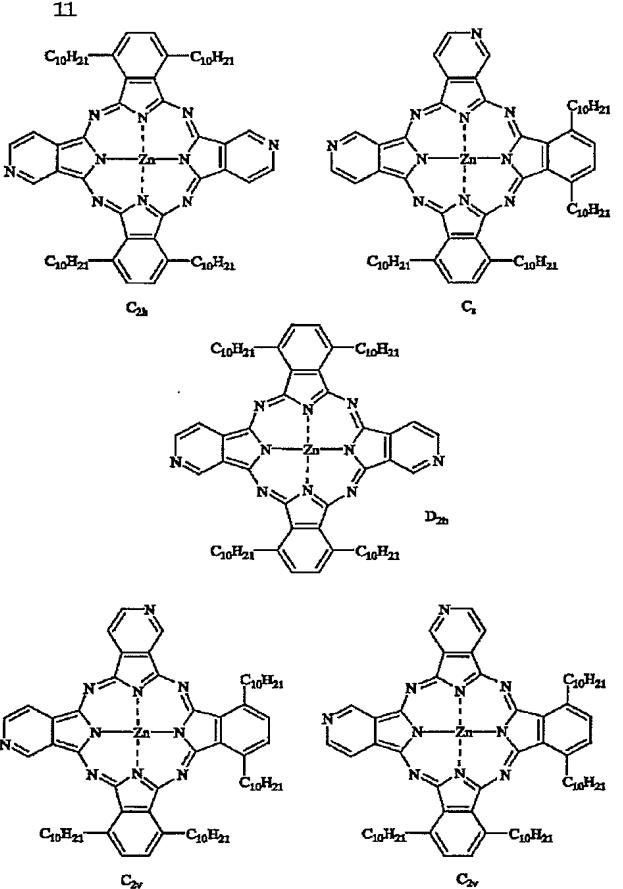
【0032】(3) 位置異性体の分離

TLC (アルミニウム板上にメルクシリカゲル60F
 254、溶離液：トルエン-ビリジン、7:3)によつて、化合物(4B)の位置異性体を、緑色ないし青色の4フラクションに分離した。R_f値に従つて、前記フラクションを1、2、3及び4とした。なお、R_f値はそれぞれ0.95、0.91、0.75及び0.65であった。各フラクションは、TLC板から剥離して回収

し、ビリジンに溶解後、溶液を濾過し、溶媒を除去した。フラクション1～4の総量に対する百分率はそれぞれ26.1%、17.4%、17.4%及び39.1%であった。フラクション1～4を、それぞれD_{2,1}、C_{1,1}、C_{1,2}及びC_{2,1}とした。

30 [0033]

【化7】



【0034】また、化合物（1A）、（1B）、（1C）に対しても同様にして位置位体が分離できた。

【0035】（4）レーザーフラッシュフォトリシス
1. 2 μm厚のフォトポリマー膜をスピンドルコートした全反射サファイアセル（10 × 30 mm、1 mm厚、両短端を45°にカット）を用いて、膜内物質のレーザーフラッシュフォトリシスを行なった。YAGレーザーの励起光パルス（20 ms、355 nm、10 mJ/パルス）を増幅し、試料セル全体に照射した。キセノンランプを光源とするモニター光は、フォトマルチブライヤーを備えたモノクロメーター又はスペクトルマルチチャンネルアナライザーシステムに取り付けた光ファイバーの先端に接続した多重反射セルを通して透過させた。ポリマー膜は以下のように作成した。まず、ポリメチルメタクリレート（PMMA）のシクロヘキサン溶液（10重量%）を調製し、得られた溶液にアルキルベンゾピリドボルフィラジンを添加・溶解した。この溶液をスピンドルコティングによってサファイアセルに1.2ミクロン厚となるように塗布した。生成した皮膜を、さらにポリビニ

ルアルコール（PVA）溶液で被覆した。

【0036】B. 結果

30 （1）化合物（5）、（4B）及び（6）のUV-VISスペクトル（5.0 × 10⁻⁵ mol · dm⁻³のピリジン溶液）を図1に示す。ピリジン溶液中の化合物の極大吸収は660～710 nm付近に現れた。上記生成物のうち、化合物（4B）が最大の吸収強度を示した。化合物（5）、（4B）及び（6）のUV-VISスペクトルはフタロシアニン誘導体に典型的な形状を有する。最大ピークを、Qバンドと称するものとすると、このQバンドは、フタロシアニン環のπ-π*許容遷移からくる吸収であろう。PMMA膜中のアルキルベンゾピリドボルフィラジンの一例としての化合物（4B）を、レーザーフラッシュフォトリシスに付し、観測された三重項状態の経時プロファイルを図2に示す。アルキルベンゾピリドボルフィラジン（4A）～（4C）及び（6）の三重項状態の寿命を表1にまとめた。

【0037】

【表1】

化合物	Qバンド(nm) (PMMA フィルム中)	寿 命 (μ s)	
		コーティングなし	コーティングあり
4 A	675.2	11.4	51.8
4 B	717.6	10.1	46.9
4 C	670.0	5.7	18.2
6	703.9	2.6	17.9

【0038】アルキルベンゾピリドボルフィラジンのうち、化合物(4A)及び(4B)は、化合物(4C)及び(6)より長い三重項状態寿命を示すことがわかる。アルキルベンゾピリドボルフィラジンの三重項状態寿命は分子構造に依存する。分子内のピリジン環が増加すると、アルキルベンゾピリドボルフィラジンの三重項状態寿命が延長した。PVAコーティングしなかったPMMA膜中の化合物(4A)及び(4B)光励起三重項状態寿命は、それぞれ11.4 μ s及び10.1 μ sであった。一方、PMMA膜がPVAでコートされている場合は、化合物(4A)及び(4B)の光励起三重項状態寿命はそれぞれ51.8 μ s及び46.9 μ sであった。各種化合物についての結果を比較検討したところ、PVAでコートされたPMMA膜における三重項状態寿命は、PVAでコートされない場合より長いことが判明した。PMMA膜中のアルキルベンゾピリドボルフィラジンのQバンドの吸収強度はピリジン溶液中で測定した強度と同様であったが、化合物(6)を除いて、PMMA膜中で測定したQバンドの吸収曲線はピリジン溶液中で測定した場合よりブロードになり且つ長波長側に移動した。

【0039】PVAでコートした場合、アルキルベンゾピリドボルフィラジン(4A)、(4B)、(4C)及び(6)の光励起三重項状態寿命は、PVAでコートされていない場合より長かった。PVAでコートされていない場合に減衰時間が短い理由は、空気中に存在する酸素によりM-PCが消光されると考えられた。一方PV*

* Aでコートした場合、空気からフォトポリマー層への酸素浸透が抑制された。その結果、基底三重項状態の酸素分子が、周囲から反応系に供給されることはなかった。

10 10これらの結果から、PVAでコートした膜中のアルキルベンゾピリドボルフィラジンは、腫瘍細胞あるいは癌細胞における実際の光増感剤のモデルとしての挙動を示す。以上より、化合物(4B)は最大の吸収強度と長い三重項寿命とを示すため、PDTの最も有用な増感剤であると考えられる。

【0040】(2) 化合物(4B)を含むフラクション化合物(4B)の位置異性体をTLCで分離し、緑色ないし青色の4種のフラクションを得た。4種のフラクションは、異なる¹H-NMR、UV-VIS及び蛍光スペクトルを示す。TLCで分離して得た4種のフラクションは、化合物(4B)の存在可能な位置異性体5種のうちの4種に帰属された。化合物(4B)の蛍光及び励起スペクトルを図3に示す。化合物(4B)及び(4B)を分離したフラクションの励起スペクトルは、ほぼ同一のプロファイルである。また、化合物(4B)及び(4B)を分離したフラクションの蛍光スペクトルには、顕著な差異は見られなかった。化合物(4B)のフラクションのQバンドの波長及び蛍光極大値を表2に示す。各フラクションのQバンドは、対称性とQバンドとの関係の理論に基づいて帰属させた。

【0041】

【表2】

化合物	Qバンド波長(nm)	蛍光極大値(nm)	対称性
フラクション1	627, <u>690</u> , 705	704	D _{2h}
フラクション2	609, <u>673</u> , 708	706	C _{2h}
フラクション3	619, <u>689</u>	695	C ₃
フラクション4	610, 638, <u>671</u> , 688	701	C _{3v}

= : 最大ピーク

- : 次に強いピーク

【0042】Qバンドは、最も高い対称性を有する異性体に対応する2つのピークにスプリットし、このスプリットするQバンドは減少機構(システム)によって減少する。化合物(4B)の位置異性体の対称性はC_{2h}、D_{2h}、C_{2v}、C₃の順に減少する。位置異性体(4B)の各フラクション1、2、3及び4の分子構造の対称性は、

40 40それぞれD_{2h}、C_{2h}、C₃及びC_{3v}であった。2種のC_{2v}異性体は分離不可能であった。化合物(4B)から分離したフラクションの光励起三重項状態寿命を表3に示す。

【0043】

【表3】

化合物	Qバンド(μm) (PMMA フィルム中)	寿命(μs)	
		コーティングなし	コーティングあり
フラクション1	728.2, 681.6, 653.5	7.0	11.3
フラクション2	670.0	0.9	1.6
フラクション3	696.4	14.29	25.97
フラクション4	665.5	6.4	9.2

【0044】Aコーティングの有無にかかわらず、三重項状態寿命は位置異性体の対称性の減少にともない、即ち各フラクション1、2、3及び4に対応するC_{2h}、D_{2h}、C_{2v}、C_s及びC₁の順で延長した。PVAコーティングが存在しない場合及び存在する場合のPMMA膜中のフラクション3の光励起三重項寿命は、それぞれ14.29 μs及び25.97 μsであった。フラクション3以外の各フラクションの寿命は化合物(4B)より短かく、三重項-三重項(T-T)吸収の感度は非常に低かった。

【0045】フタロシアニン誘導体は水や非配位性溶媒中で凝集することが良く知られている。長い側鎖を有する非周辺置換亜鉛フタロシアニン誘導体は、シクロヘキサン中10⁻⁵ mol·dm⁻³以上の濃度になると凝集体を形成した。本研究のレーザーフラッシュフォトリソスにおける試料は、実験条件において凝集体を形成した可能性が十分ある。化合物(4B)及びその異性体の凝集の程度はそれ異なる。しかも、化合物(4B)及び各異性体についての凝集能は多様であり複雑である。化合物(4A)及び(4B)は、それぞれ異性体の混合物であるため、凝集状態及び試料と三重項酸素間のエネルギー準位の関係が複雑となった。このため、化合物(4A)及び(4B)に関しては、比較的長い寿命が測定される可能性がある。フラクション3は、系内でのT-T遷移に対応する吸収を起こすのに適した分子構造を有する。

【0046】光励起機序を推定するために、付加的な消光剤としてのN,N'-テトラメチル-4,4'-ジアミノベンゾフェノン(ミヒラーケトン)存在下で各フラクションの三重項状態寿命を測定した。ミヒラーケトンを用いると、PVAコーティングがない場合のフラクション3及び4の寿命は、それぞれ21.19 μs及び1

4.03 μsであった(表4)。これら寿命は、ミヒラーケトン非存在下のもと比較して長いものであった。フラクション1及び2の場合、T-T吸収は起こらなかつた。この結果より、各フラクションは、基底及び励起状態の異なるエネルギー準位をもつと考えられた。T-T吸収は、各フラクションの基底あるいは励起状態のエネルギー準位と酸素あるいはミヒラーケトンの3重項のレベルとの相互作用によって起こる。

【0047】

【表4】

化合物	寿命(μs)	
	コーティングなし	コーティングあり
フラクション1	-	-
フラクション2	-	-
フラクション3	21.19	72.72
フラクション4	14.03	47.32

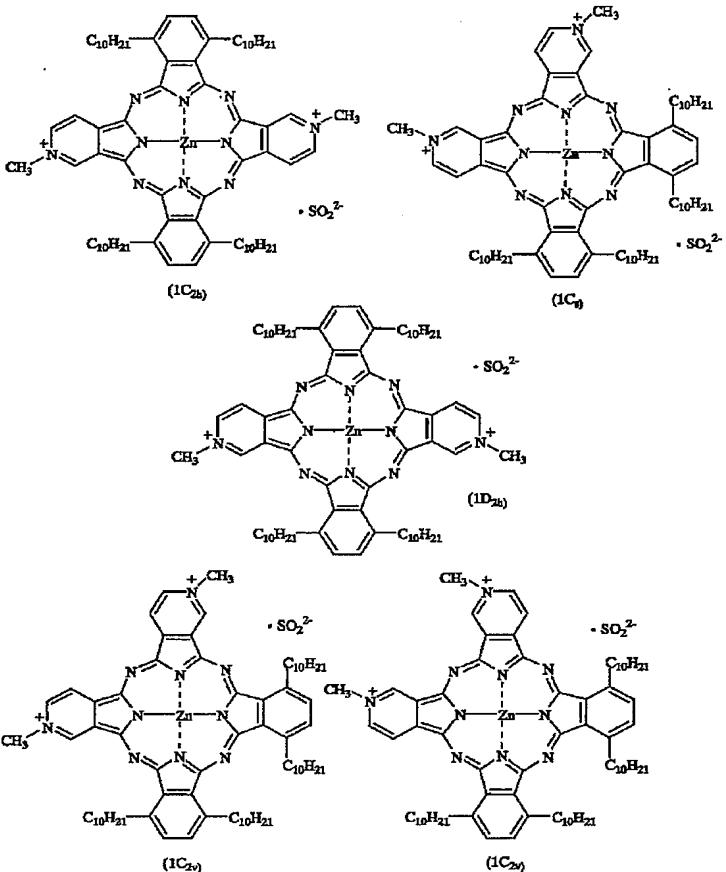
【0048】(3)前記A.(2)で得られた化合物(1A)、(1B)及び(1C)は、トルエン、クロロホルム、ビリジン、メタノールおよび水を用いて溶解性を評価した。評価は、試料5mgが溶媒0.5mlに溶解するか否かで行った。その結果、これらの化合物は、いずれの溶媒にも完全に溶解した。これに対し、化合物(4B)は、有機溶媒には溶解したが、水には溶解しなかつた。

【0049】(4)また、前記A.(3)で得られたフラクション1~4の化合物についても、前記A.(2)と同様にしてジメチル硫酸を用いて第4級アンモニウム塩を合成した。これらの化合物も、トルエン、クロロホルム、ビリジン、メタノールおよび水に対して完全に溶解した。

【0050】

【化8】

17



18

【0051】(5) A. (2) で得られた化合物(1)
A)、(1B)及び(1C)についてのUV-VISスペクトル及びレーザーフォトトリシスを行った結果、前記
化合物(4A)-(4C)とほぼ同様の結果が得られ
た。

【0052】

【発明の効果】本発明化合物(1)は、660~710 nmに極大吸収を有し、かつ3重項寿命が極めて長く、高い効率で活性酸素を発生させる作用を有し、さらに両親媒性であることから、細胞内への浸透性が良好であり、*

*光線力学治療又は診断用の光増感剤として有用である。

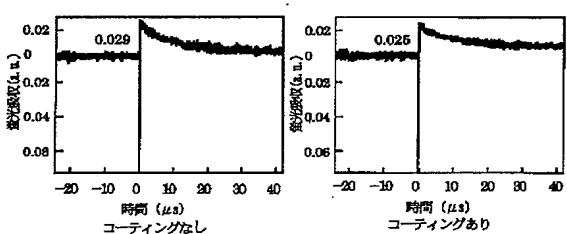
30 【図面の簡単な説明】

【図1】化合物(5)、(4B)及び(6)のUV-VISスペクトルを示す図である。

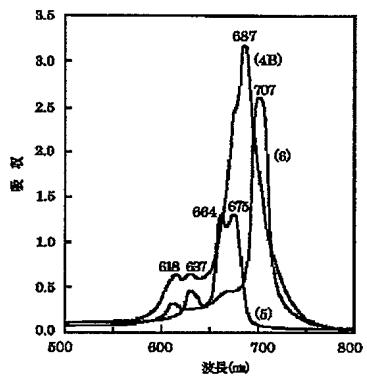
【図2】化合物(4B)をレーザーフラッシュフォトトリシスに付して観測された三重項状態の経時プロファイルを示す図である。

【図3】化合物(4B)の蛍光(A)及び励起(B)スペクトルを示す図である。

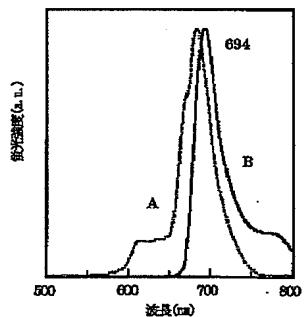
【図2】



【図1】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷
C 07 D 487/22
C 09 K 3/00

識別記号

F I
C 07 D 487/22
C 09 K 3/00

マークコード(参考)

T

(72)発明者 奥村 映子
千葉県鎌ヶ谷市南初富5-6-10-2-
203

F ターム(参考)
4C050 PA11
4C082 PA06 PC10 PL05
4C084 AA11 MA01 NA14 ZB261
4C086 AA01 AA02 AA03 CB04 MA01
MA04 NA14 ZB26